慢性阻塞性肺疾病向“前”发展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0621

白亚虎[1]，高胜寒[1]，纪思禹[2]，尚金钰[1]，董延春[1]，宁康[1*]

基金项目：山东省自然科学基金面上项目“AcPGP 通过 PI3K/AKT/MTOR 信号通路对 COPD 大鼠肺动脉血管重塑机制的研究”（项目编号：ZR2021MH200）

1.250014 山东省济南市，山东第一医科大学第一附属医院呼吸与危重症医学科

2.261053 山东省潍坊市，潍坊医学院临床医学院

*通讯作者：宁康，主任医师，硕士生导师；E-mail:ningkang3922@163.com

摘要：慢性阻塞性肺疾病（COPD）是呼吸科最常见的一类慢性气道疾病，也是全世界公认的具有高发病率和高死亡率的慢性疾病之一。作为慢性疾病，其发生发展一般都经历一个漫长的过程，及早预防和早期干预能够显著改善 COPD 患者的预后。随着国际学术界对 COPD 认识的逐渐深刻，慢性阻塞性肺疾病全球倡议（GOLD）2022 版报告首次提出了慢性阻塞性肺疾病前期（pre-COPD）的概念。本文回顾了 pre-COPD 发展历程、分析了其定义及诊断标准，并对早期识别 pre-COPD 患者的意义进行了总结。pre-COPD 是对现有 COPD 防治理念的拓展和延申，充分认识与理解这个概念，不仅有助于指导相关发病机制和基础研究的方向，更有助于在临床工作中提高 COPD 的一级预防意识，进而降低 COPD 的患病率和死亡率，减轻家庭和社会的负担。

关键词：慢性阻塞性肺疾病前期；慢性阻塞性肺疾病全球倡议；诊断；预防；早期干预

Chronic Obstructive Pulmonary Disease Moves Forward

BAI Yahu[1],GAO Shenghan[1],JI Siyu[2],SHANG Jinyu[1],DONG Yanchun[1],NING Kang[1]*

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine,The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan250014,China;

2. College of Clinical Medicine,Weifang Medical University,Weifang261053,China;

**Corresponding author:NING Kang,Chief physician,Master supervisor;E-mail:ningkang3922@163.com*

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common chronic airway diseases in respiratory department, and is recognized as one of the chronic diseases with high morbidity and mortality worldwide.As a chronic disease, its occurrence and development generally go through a long process, and early prevention and early intervention can improve the prognosis of COPD patients significantly.With the gradual deepening of the understanding of COPD in the international academic community, the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) 2022 report first proposed the concept of pre-COPD.This article reviewed the development of pre-COPD, analyzed its definition and diagnostic criteria, and summarized the significance of early identification of pre-COPD patients.Pre-COPD is an expansion and extension of the existing concept of COPD prevention and treatment. A full understanding of this concept will not only help to guide the direction of relevant pathogenesis and basic research, but also help to improve the awareness of primary prevention of COPD in clinical work, so as to reduce the prevalence and mortality of COPD and reduce the burden on families and society.

Key words:pre-COPD;global initiative for chronic obstructive lung disease;diagnosis;prevention;early intervention

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease,COPD）是呼吸科最常见的一类慢性气道疾病，其特征是不可逆的气流受限和持续的呼吸道症状。对于 COPD 的发病机制尚不完全明确，通常认为吸烟等有害颗粒或有害气体的显著暴露导致气道氧化应激、炎症反应是 COPD 发病的主要机制，同时遗传、年龄和性别、肺的生长和发育、社会经济状况等因素也在发病过程中发挥了一定的作用。

目前，COPD 已经成为世界上第三大死亡原因的疾病，据报道，全球 30 岁以上人群 COPD 的患病率约为 11.7%[1]。

2018 年王辰院士牵头的“中国成人肺部健康研究”调查结果显示，我国 40 岁以上人群患病率高达 13.7%，总患病人数近 1 亿[2]。另外，COPD 的患病率会随着年龄的增长而急剧上升，在我国老龄化程度日益加深的背景下，未来 COPD 带给我们的经济负担和社会负担会进一步加重。如何更好地预防和管理 COPD，降低其患病率和死亡率，是临床和基础研究的重大任务。2021 年新发布的慢性阻塞性肺疾病全球倡议（the global initiative for chronic obstructive lung disease,GOLD）提出了一个新的概念：慢性阻塞性肺疾病前期（pre-COPD）[3]，这个概念不仅标志着 COPD 的研究领域向着疾病前期进行了发展，同时也意味着 COPD 的防治理念向着预防和早期干预进行了转变。这将对改善 COPD 患者的预后产生积极的影响，进而达到降低 COPD 患病率和死亡率的目的。

1. Pre-COPD 的发展历程

1.1 GOLD 0 期

1998 年，美国国家心肺和血液研究所、美国国立卫生研究院和世界卫生组织共同合作，在遵循循证医学原则的前提下，启动了慢阻肺全球倡议。其目的是提高人们对 COPD 的认识，促使参与医疗的各个方面的人们共同努力来改善 COPD 的预防和管理。2001 年，GOLD 颁布了第一版报告：慢性阻塞性肺疾病诊断、管理和预防全球策略（Global Strategy for the Diagnosis,Management,and Prevention of COPD），在这份报告中提出了“高危”阶段，即：GOLD 0 期（GOLD stage0）[4]，它的定义是存在危险因素（吸烟）和症状（慢性咳嗽和咳痰），且肺活量没有达到诊断 COPD 的阈值。但是后来在 GOLD 修订版中删除这一概念，原因主要有两点：1. GOLD 0 期人群的异质性太高，2. 并不是所有 GOLD 0 期人群最终都会出现气流受限[5, 6]。

1.2 GOLD-Unclassified

虽然 GOLD 0 期的概念被删除了，但大家发现没有气流受限但有慢性呼吸道症状的吸烟者更容易患有严重的呼吸道疾病，这一现象吸引了越来越多的临床和科研工作者的关注。2011 年，Emily S.Wan 等[7]首次尝试描述这部分群体的临床和影像学特征，他们将吸入支气管扩张剂后，第一秒用力呼气容积（FEV_1）/用力肺活量（FVC）≧0.7 且 FEV_1≦80%预计值（%pred）的吸烟者定义为 GOLD-Unclassified（Global Initiative for Obstructive Lung Disease-Unclassified,GOLD-U）。他们证实了体重指数（BMI）会影响肺功能，使 FEV_1 和 FVC 成比例降低，但是 FEV_1/FVC 却可能保持在正常值范围内；同时他们还描述了 GOLD-U 群体的几个特点：1. 在 GOLD-U 群体中肺总量（TLC）和功能残气量（FRC）与 BMI 的关系不大；2. 种族（非裔美国人）、性别、糖尿病、充血性心力衰竭均有助于预测 GOLD-U 群体的发病。虽然这个观点和定义未能在以后的研究中被深入探索，但是 Emily S.Wan 等人让大家认识到 GOLD-U 群体有着一些不同于 COPD 的特点。

1.3 Pre-COPD

随着现代医学的不断发展和进步，人们认识到在疾病的发生发展过程，一般会经历一个过渡阶段，即从正常状态到疾病状态的特殊阶段，正确认识这一阶段，并加以管控和干预，对预防疾病的进展有着非常重要的意义。所以，在高血压病和糖尿病的预防和诊疗中，大家越来越重视高血压病前期和糖尿病前期的管理[8, 9]。对于 COPD，有些“高危”人群不符合目前 COPD 的诊断标准，但随着时间的推移，这些人患上气流受限的风险较高。为了更好地识别这部分人群，在借鉴了医学其他领域分类方法的基础上，2018 年，Bartolome R.Celli 等[5]建议改进 COPD 的分类并提出慢性阻塞性肺疾病前期的概念，2020 年，MeiLan K.han 等[10]再次建议引入慢性阻塞性肺疾病前期的概念，之所以形成这样的概念，是因为人们越来越清晰地认识到：当以肺功能定义的阻塞发生时，肺部已经发生了严重的呼吸道损伤。这种损伤的病理改变多集中在内径为 2 毫米的小气道内，且随着时间的流逝，病理损伤会逐渐累积，直至出现持续性气流受限。2021 年 11 月 15 日发布的 GOLD 2022 版报告，澄清了四个容易混淆的概念，其中包括早期慢性阻塞性肺疾病（early COPD）、轻度慢性阻塞性肺疾病（mild COPD）、年轻人中的慢性阻塞性肺疾病（COPD in young people）、慢性阻塞性肺疾病前期（pre-COPD）。2022 年，Fernando J.Martinez 等[11]在其论文中进一步详细阐释了以上四个概念，并提出对慢性阻塞性肺疾病前期患者进行随机对照药物临床试验的必要性。至此，慢性阻塞性肺疾病前期这一概念正式步入了大家的视野。

表 1 COPD 相关概念的特点[12]

	early COPD	COPD in young people	pre-COPD	mild COPD
吸烟史	存在	存在	无要求	存在
症状	无要求	无要求	慢性咳嗽咳痰	mMRC 0-1 分[a] CAT＜10 分[b]
FEV_1/FVC	＜LLN[c]	＜0.7	＞0.7	＜0.7

FEV_1下降速率	＞60ml/年	无要求	存在异质性	无要求
FEV_1%pred	无要求	＜80%	＞80%	＞80%
年龄	＜50 岁	20-50 岁	任何年龄	任何年龄

注：a. 改良版英国医学研究委员会呼吸困难量表（mMRC）评分；b. 慢性阻塞性肺疾病评估测试（CAT）评分；c. 正常值下限（LLN）

2. Pre-COPD 的定义及诊断标准

2. 1 定义

根据 GOLD 2022 版报告的观点，pre-COPD 是指：1. 有呼吸道症状（任何年龄段）；2. 有或没有可检测到的结构和/或功能异常；3. 当前没有气流受限；4. 随着时间的推移，可能发展或不发展为持续性气流受限。

20 世纪 80 年代，J·G·Scadding 提出疾病由四个关键特征来定义，包括①临床特征，②结构异常，③功能障碍，④病因[13]。因此，在面对 pre-COPD 和 COPD 时，临床特征、结构异常和病因都是相似的，关键的区别在于功能，所以，是否存在肺功能定义的气流受限就是区分两者的关键点[10]。

2. 2 诊断标准

一直以来，吸入支气管扩张剂后 FEV_1/FVC＜0. 7 都被用来作为诊断 COPD 的标准，但它无法检测到 COPD 的早期变化。结合 GOLD 2022 版报告对 pre-COPD 的定义，无论患者是否有危险因素、是否有结构或功能异常，只要存在呼吸道症状且肺功能未发现气流受限的情况，即可考虑诊断为 pre-COPD。

基于以上诊断标准，大家也认识到这会使大量的人群被认定为 pre-COPD 患者，但是这些人并不是都会发展成 COPD，所以还需要进一步开发具有良好敏感度和特异度并且能在临床上实施的诊断方法。Jianhong Chen 等[14]曾提出活动记录仪可以提供患者大量的院外信息，以帮助了解和诊断 pre-COPD。另外，一些筛查方法或许可以用来提高 pre-COPD 的认识，例如基于危险因素和症状的筛查问卷[15]、胸部 CT[16]、肺部磁共振检查（MRI）[17]、一氧化碳弥散量（DL_{CO}）[18]和基于探针的共聚焦激光显微内镜（pCLE）[19]等。以上这些诊断方法和思路仍需要大规模临床试验来证实，同时也期待更多的方法和特异的标志物来帮助诊断 pre-COPD。

3. 早期识别 pre-COPD 患者的重要意义

3. 1 提高 COPD 的早期诊断

早期诊断和干预以减少肺功能快速下降的“高危”个体对于降低 COPD 的发病率和死亡率至关重要[20]。但是在全球范围内，有大量的研究证据表明 COPD 的诊断率仍然偏低[21, 22]，这对于 COPD 的早期干预带来了严重的挑战。Emma Ray 等[23]在英国初级保健诊所中使用 TargetCOPD 评分来识别未确诊的 COPD 患者，并邀请他们进行进一步的诊断评估，经过评估约 16. 6%的患者存在未确诊的轻度气流受限，约 9. 7%的患者存在未确诊的中度气流受限。又经过 12 个月后，在这些未确诊的患者中也仅有 10. 6%的患者最终被诊断为 COPD。Matthew Preteroti 等[24]通过基于人群的病例发现策略，以评估在加拿大存在呼吸道症状的成年人中未确诊气流受限患者的患病率，在受试者中约 20%的患者存在未确诊的气流受限。此外，据报道，在有吸烟史的人群中未确诊 COPD 的患病率，在日本约为 13. 1%[25]，在丹麦约为 34. 8%[26]。虽然不同的国家所报道的数据不尽相同，但是以上证据已充分表明有相对一部分 COPD 患者没有得到及时的诊断，尤其是轻、中度 COPD 患者。

为了预防 COPD 的发生和更好地进行稳定期管理，GOLD 委员会早在 2006 版报告中就建议：任何有提示性症状和相关危险因素（如香烟烟雾和室内生物燃料）暴露史的患者都应考虑诊断为 COPD。美国预防服务工作组（the US Preventive Services Task Force,USPSTF）也曾发表过一篇系统评价：鼓励临床医生积极发现存在危险因素的 COPD 患者，这些危险因素包括接触香烟或存在呼吸道症状等[27]。这些文献都在强调让临床工作者尽可能早地发现 COPD 患者，并加以管控。但是事实上，COPD 在其早期阶段可能是无症状的，那些自我报告健康状况良好且没有合并症的人即使暴露于 COPD 的危险因素，也很可能被忽视[6]。此次 GOLD 报告中提出的 pre-COPD 概念，可以更大范围地发现 COPD 患者，并对他们进行积极的引导及干预，防止其进一步加重。

3. 2 加强 COPD 的早期干预

Charles Fletcher 和 Richard Peto 从 1961 年开始，对 800 名 30-59 岁的西伦敦男性进行测量 FEV_1，每 6 个月测量一次，持续了 8 年，他们发现 FEV_1 随着年龄的增长而呈持续缓慢下降的趋势。此外，不吸烟者的 FEV_1 下降缓慢，并且不会出现气流受限，而吸烟者存在“易感”人群和“非易感”人群，“非易感”吸烟者的 FEV_1 下降速度与不吸烟者相似，但“易感”吸烟者的 FEV_1 下降速度相对较快并最终会出现气流受限[28, 29]。起初他们的研究成果并未

得到大家的重视，直到现代队列研究描绘了从出生到死亡的肺功能轨迹[30]，人们才充分认识到了 COPD 的进展变化。根据现有证据以及 COPD 的病程进展，越来越多的学者开始达成共识：越早干预，COPD 患者的肺功能恢复程度越大。

Pre-COPD 这一概念为预防和早期干预打开了新的机会之窗，早期干预措施包括戒烟、药物干预和肺康复等[31,32]。目前关于早期干预的临床数据及证据都是基于早期 COPD 或轻度 COPD 的，但这些证据都或多或少地对 pre-COPD 有借鉴意义，相信未来会有针对 pre-COPD 的临床研究。首先，戒烟是 COPD 早期干预的重点，可以减缓肺功能的下降[33]，降低 COPD 患者的住院率和死亡率[34]。Paul D.Sanlon 等[35]研究了 3926 名患有轻-中度 COPD 的吸烟者，在 5 年时间内坚持每年对这些吸烟者测量肺功能，他们发现在患有轻-中度 COPD 的吸烟者中，戒烟者 FEV_1 的年下降率仅为吸烟者的一半。Jiu-Wu Bai 等[34]为了研究 COPD 患者的影响因素，纳入 204 名患者并随访 5 年，经过分析，他们发现持续吸烟组的死亡风险明显高于戒烟组，并得出最终结论，戒烟可以显著影响 COPD 的自然进程。此外，樊静等[36]调查了 2014-2015 年 5791 名≥40 岁吸烟 COPD 患者的戒烟情况，结果显示，这部分人群的戒烟率为 25.0%，成功戒烟率为 19.1%，戒烟比为 23.1%，由以上数据可以得出，我国 COPD 患者的戒烟情况仍不容乐观，需要进一步加强 COPD 患者戒烟的健康教育，劝诫 COPD 患者积极主动地戒烟。其次，药物治疗在 COPD 患者的干预中起着关键作用，越来越多的证据支持常规药物治疗对早期 COPD 有很好的益处[37]。无论是 UPLIFT 试验[38]，还是 TORCH 试验[39]都证实了相对于安慰剂，药物干预（噻托溴铵或沙美特罗/丙酸氟替卡松）可以减缓肺功能的恶化，改善健康相关生活质量和降低死亡率。并且，Chenglong Li 等[40]研究证实在早期 COPD 患者中，停用噻托溴铵后 FEV_1 和 FVC 的年下降率与对照组没有差异，表明停用噻托溴铵后会导致肺功能的改善得不到持续维持。最后，肺康复是一种有效的非药物干预措施，适用于所有阶段的 COPD 患者。一项系统评价表明，肺康复显著提高了轻度 COPD 患者的运动能力和与健康相关的生活质量[41]。另外 Hulya Sahin 等[42]研究证实，吸烟的 COPD 患者同样可以从肺康复中获益。

3.3 减轻家庭与社会负担

如前所述，随着我国老龄化程度的日益加深，COPD 的患病人数也会不断上升，这将给我们的家庭和社会带来严重的负担。据报道，在美国每位 COPD 患者每年的住院费用是 6852 美元，同时在中国每位 COPD 患者每年的住院费用是 1477 美元[43]。除了以上住院费用外，COPD 患者还面临着门诊费用以及其他与诊疗相关的费用，如交通费、住宿费和营养费等[44]。另外，COPD 作为全球致残的重要疾患之一，不仅会造成患者本人劳动力的丧失，还会使家庭成员在照顾 COPD 患者时承担不同程度的负担和压力。

众所周知，疾病的治疗费用会随着疾病的严重程度而显著增加，而预防和早期干预可以有效地延缓疾病的进程，进而减轻家庭和社会的经济负担。Petra Menn 等[45]比较了轻度和中度 COPD 患者与没有 COPD 的受试者之间的医疗保健利用率，并计算了相关的直接医疗费用，他们发现与对照组相比，GOLD I 期 COPD 患者的直接医疗费用高出 14%，而 GOLD II 期及以上 COPD 患者的直接医疗费用则高出 75%，这一发现突显了预防和旨在早期诊断和延缓疾病进展的干预措施的经济重要性。pre-COPD 的提出可以在更大程度上引起人们对 COPD 预防和早期干预的重视，推动 COPD 的早期防控工作，以较低的成本取得较高的健康绩效。

4. 总结与展望

2019 年第 18 个“世界慢阻肺日”的主题是“All Together to End COPD”，这样的愿景最终能否实现？Joan B Soriano 等预测到 2040 年，只有东亚、南亚和大洋洲的 COPD 死亡率仍将偏高，而世界其他地区的死亡率将远低于 0.03%[46]。同时，Alvar Agusti 等认为根除 COPD 有可能在本世纪内实现[47]。为了实现这个愿景，中国需要在防控 COPD 方面做更多的工作，才能不落后于世界其他地区。在 2019 年，我国政府制定了《健康中国行动（2019-2030）》，其中，慢性呼吸系统疾病防治行动是十五项重大行动之一，这份文件为呼吸界医务工作者设定了目标，也指明了前进的方向[48]。与此同时 GOLD 2022 版提出了 pre-COPD 的概念，再次给呼吸界医务工作者提供了机遇，这将会为 COPD 的预防提供更广泛的基础人群，也为科研工作者研究 COPD 提供了新的视角。更重要的是，这将会使更多潜在的“高危”人群得到重视，进而使 COPD 的防治前线得到前移，延缓甚至是防止 pre-COPD 向 COPD 进展。

作者贡献：白亚虎、宁康负责文章的构思与设计，对文章整体负责，监督管理；白亚虎制定检索策略并撰写论文；高胜寒、纪思禹、尚金钰负责文献检索、收集；董延春负责文章的可行性分析及中英文论文修订。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ADELOYE D, CHUA S, LEE C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis[J].J Glob Health,2015,5(2):20415.DOI:10.7189/jogh.05-020415.

[2] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China

Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J].Lancet,2018,391(10131):1706-1717.DOI:10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
[3] Global strategy for the diagnosis,management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2022 report［EB/OL］.（2021-11-15）. https：//goldcopd.org/2022-gold-reports-2/.
[4] PAUWELS R A, BUIST A S, CALVERLEY P M, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary[J].Am J Respir Crit Care Med,2001,163(5):1256-1276.DOI:10.1164/ajrccm.163.5.2101039.
[5] CELLI B R, AGUSTI A. COPD: time to improve its taxonomy?[J].ERJ Open Res,2018,4(1).DOI:10.1183/23120541.00132-2017.
[6] LU H H, ZENG H H, CHEN Y. Early chronic obstructive pulmonary disease: A new perspective[J].Chronic Dis Transl Med,2021,7(2):79-87.DOI:10.1016/j.cdtm.2021.02.003.
[7] WAN E S, HOKANSON J E, MURPHY J R, et al. Clinical and radiographic predictors of GOLD-unclassified smokers in the COPDGene study[J].Am J Respir Crit Care Med,2011,184(1):57-63.DOI:10.1164/rccm.201101-0021OC.
[8] KHAN R, CHUA Z, TAN J C, et al. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research[J].Medicina (Kaunas),2019,55(9).DOI:10.3390/medicina55090546.
[9] NIIRANEN T J, LARSON M G, MCCABE E L, et al. Prognosis of Prehypertension Without Progression to Hypertension[J].Circulation,2017,136(13):1262-1264.DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029317.
[10] HAN M K, AGUSTI A, CELLI B R, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD[J].Am J Respir Crit Care Med,2021,203(4):414-423.DOI:10.1164/rccm.202008-3328PP.
[11] MARTINEZ F J, AGUSTI A, CELLI B R, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward[J].Am J Respir Crit Care Med,2022,205(3):275-287.DOI:10.1164/rccm.202107-1663SO.
[12] LAUCHO-CONTRERAS M E, COHEN-TODD M. Early diagnosis of COPD: myth or a true perspective[J].Eur Respir Rev,2020,29(158).DOI:10.1183/16000617.0131-2020.
[13] SCADDING J G. Health and disease: what can medicine do for philosophy?[J].J Med Ethics,1988,14(3):118-124.DOI:10.1136/jme.14.3.118.
[14] CHEN J, WELDEMICHAEL L, ZENG S, et al. Actigraphy informs distinct patient-centered outcomes in Pre-COPD[J].Respir Med,2021,187:106543.DOI:10.1016/j.rmed.2021.106543.
[15] JIN J. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].JAMA,2022,327(18):1831.DOI:10.1001/jama.2022.6110.
[16] TANG L, COXSON H O, LAM S, et al. Towards large-scale case-finding: training and validation of residual networks for detection of chronic obstructive pulmonary disease using low-dose CT[J].Lancet Digit Health,2020,2(5):e259-e267.DOI:10.1016/S2589-7500(20)30064-9.
[17] POLVERINO F, HYSINGER E B, GUPTA N, et al. Lung MRI as a Potential Complementary Diagnostic Tool for Early COPD[J].Am J Med,2020,133(6):757-760.DOI:10.1016/j.amjmed.2019.12.009.
[18] HARVEY B G, STRULOVICI-BAREL Y, KANER R J, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity[J].Eur Respir J,2015,46(6):1589-1597.DOI:10.1183/13993003.02377-2014.
[19] YSERBYT J, DOOMS C, JANSSENS W, et al. Endoscopic advanced imaging of the respiratory tract: exploring probe-based confocal laser endomicroscopy in emphysema[J].Thorax,2018,73(2):188-190.DOI:10.1136/thoraxjnl-2016-209746.
[20] Di MARCO F, BALBO P, de BLASIO F, et al. Early management of COPD: where are we now and where do we go from here? A Delphi consensus project[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2019,14:353-360.DOI:10.2147/COPD.S176662.
[21] DIAB N, GERSHON A S, SIN D D, et al. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Am J Respir Crit Care Med,2018,198(9):1130-1139.DOI:10.1164/rccm.201804-0621CI.
[22] HO T, CUSACK R P, CHAUDHARY N, et al. Under- and over-diagnosis of COPD: a global perspective[J].Breathe (Sheff),2019,15(1):24-35.DOI:10.1183/20734735.0346-2018.
[23] RAY E, CULLIFORD D, KRUK H, et al. Specialist respiratory outreach: a case-finding initiative for identifying undiagnosed COPD in primary care[J].NPJ Prim Care Respir Med,2021,31(1):7.DOI:10.1038/s41533-021-00219-x.
[24] PRETEROTI M, WHITMORE G A, VANDEMHEEN K L, et al. Population-based case-finding to identify subjects with undiagnosed asthma or COPD[J].Eur Respir J,2020,55(6).DOI:10.1183/13993003.00024-2020.
[25] SEKINE Y, YANAGIBORI R, SUZUKI K, et al. Surveillance of chronic obstructive pulmonary disease in high-risk

individuals by using regional lung cancer mass screening[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2014,9:647-656.DOI:10.2147/COPD.S62053.

[26] ULRIK C S, LOKKE A, DAHL R, et al. Early detection of COPD in general practice[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2011,6:123-127.DOI:10.2147/COPD.S16929.

[27] GUIRGUIS-BLAKE J M, SENGER C A, WEBBER E M, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J].JAMA,2016,315(13):1378-1393.DOI:10.1001/jama.2016.2654.

[28] FLETCHER C, PETO R. The natural history of chronic airflow obstruction[J].Br Med J,1977,1(6077):1645-1648.DOI:10.1136/bmj.1.6077.1645.

[29] FERRERA M C, LABAKI W W, HAN M K. Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Annu Rev Med,2021,72:119-134.DOI:10.1146/annurev-med-080919-112707.

[30] AGUSTI A, FANER R. Lung function trajectories in health and disease[J].Lancet Respir Med,2019,7(4):358-364.DOI:10.1016/S2213-2600(18)30529-0.

[31] WELTE T, VOGELMEIER C, PAPI A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression[J].Int J Clin Pract,2015,69(3):336-349.DOI:10.1111/ijcp.12522.

[32] SUN Y, ZHOU J. New insights into early intervention of chronic obstructive pulmonary disease with mild airflow limitation[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2019,14:1119-1125.DOI:10.2147/COPD.S205382.

[33] MARTINEZ F J, HAN M K, ALLINSON J P, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J].Am J Respir Crit Care Med,2018,197(12):1540-1551.DOI:10.1164/rccm.201710-2028PP.

[34] BAI J W, CHEN X X, LIU S, et al. Smoking cessation affects the natural history of COPD[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2017,12:3323-3328.DOI:10.2147/COPD.S150243.

[35] SCANLON P D, CONNETT J E, WALLER L A, et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study[J].Am J Respir Crit Care Med,2000,161(2 Pt 1):381-390.DOI:10.1164/ajrccm.161.2.9901044.

[36] 樊静，丛舒，王宁，等. 2014－2015 年中国 40 岁及以上慢性阻塞性肺疾病患者戒烟状况[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(07):1021-1027.DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200124-00057.

FAN J,CONG S,WANG N,et al.Smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients aged 40 years or older in China, 2014-2015[J].Chin J Epidemiol, 2020,41(07): 1021-1027.DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200124-00057.

[37] BURKES R M, DRUMMOND M B. Initiating drug therapy in early stage chronic obstructive pulmonary disease: does it impact the course and outcome?[J].Curr Opin Pulm Med,2019,25(2):132-137.DOI:10.1097/MCP.0000000000000553.

[38] CORHAY J L, LOUIS R. [The UPLIFT study (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)][J].Rev Med Liege,2009,64(1):52-57.

[39] CORHAY J L, LOUIS R. [Clinical study of the month: the TORCH study (TOwards a Revolution in COPD Health)][J].Rev Med Liege,2007,62(4):230-234.

[40] LI C, ZHOU Y, LIU S, et al. Tiotropium discontinuation in patients with early-stage COPD: a prospective observational cohort study[J].ERJ Open Res,2019,5(1).DOI:10.1183/23120541.00175-2018.

[41] JACOME C, MARQUES A. Pulmonary rehabilitation for mild COPD: a systematic review[J].Respir Care,2014,59(4):588-594.DOI:10.4187/respcare.02742.

[42] SAHIN H, NAZ I. The effect of pulmonary rehabilitation on smoking and health outcomes in COPD patients[J].Clin Respir J,2021,15(8):855-862.DOI:10.1111/crj.13373.

[43] ANEES U R, AHMAD H M, MUHAMMAD S A, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the USA, Europe, and Asia: results from a systematic review of the literature[J].Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res,2020,20(6):661-672.DOI:10.1080/14737167.2020.1678385.

[44] 张小娥，张彩莲. 慢性阻塞性肺疾病流行病学及疾病经济负担研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制,2017,25(06):472-476.DOI：10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2017.06.021.

ZHANG X E,ZHANG C L.Progress in epidemiology and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease[J].Chin J Prev Contr Chron Dis,2017,25(06):472-476.DOI：10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2017.06.021.

[45] MENN P, HEINRICH J, HUBER R M, et al. Direct medical costs of COPD--an excess cost approach based on two population-based studies[J].Respir Med,2012,106(4):540-548.DOI:10.1016/j.rmed.2011.10.013.

[46] SORIANO J B, ANCOCHEA J, CELLI B R. The most beautiful COPD chart in the world: all together to end COPD![J].Eur Respir J,2019,54(6).DOI:10.1183/13993003.02047-2019.

[47] AGUSTI A, ZHANG J. Chronic obstructive pulmonary disease at the beginning of the XXI Century[J].J Thorac Dis,2019,11(11):E210-E213.DOI:10.21037/jtd.2019.10.50.

[48] 邱晨，王凤燕，陈荣昌．推进健康中国慢性呼吸系统疾病防治行动计划的实施[J]. 中华医学杂志,2019,99(48):3761-3764.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.001.

QIU C,WANG F Y,CHEN R C.Advance the implementation of the Chronic Respiratory Diseases Prevention and Control Campaign in Healthy China Action 2019 — 2030[J].Natl Med J China, 2019,99(48): 3761-3764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.48.001.